

# Drinking more water as a primary care preventive intervention : the effects on elderly male bladder function, headache and general health

Citation for published version (APA):

Spigt, M. G. (2004). *Drinking more water as a primary care preventive intervention : the effects on elderly male bladder function, headache and general health*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20041203ms>

## Document status and date:

Published: 01/01/2004

## DOI:

[10.26481/dis.20041203ms](https://doi.org/10.26481/dis.20041203ms)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# Summary

# Summary

## Introduction (chapter 1)

The key topic of this thesis is the evaluation of a potential preventive intervention - drinking more water - for lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly men. A diminished functioning of the lower urinary tract manifests itself as symptoms such as weak stream, incomplete emptying of the bladder, (urge) incontinence, and frequent voiding during the day and night. LUTS are seldom life-threatening, but nevertheless, many elderly men are significantly bothered by these symptoms. Moreover, a progressed state of the disorder, often involves chronic urinary retention, which can potentially lead to renal complications.

## Hypothesis (chapter 2)

Traditionally, male LUTS have been thought to arise from bladder outlet obstruction (BOO) due to prostatic enlargement. Numerous cross-sectional studies correlating prostate size, urinary flow and symptom severity have been performed during the past decades. However, the results of these studies have confirmed the prostate hypothesis insufficiently.

Given that lower urinary tract function involves the storage and voiding of urine, proper functioning of this system largely depends on bladder performance. Therefore, it is reasonable to assume that bladder function is also an important factor in the development of LUTS. The fact that many men with BOO do not complain of having symptoms, and the fact that many women also have similar LUTS as men, plead for this hypothesis.

Several aspects such as urethral obstruction, ageing and bladder inactivity may impair the contractility and compliance - and thus the functionality - of the bladder. On the other hand, it seems possible to improve the bladder function. Animal studies have shown that the bladder is able to adapt to increased load. In this respect the bladder behaves very much like skeletal muscle. The similarities between the bladder and skeletal muscle in terms of muscle adaptation suggest that

regular exercise is also crucial for bladder function and that an increased workload should lead to functional improvement. In humans, increased physiological loading of the bladder can be achieved by increasing the fluid intake, resulting in increased urine output. Therefore, we hypothesise that drinking more water could lead to bladder muscle function improvement. This improved functionality may subsequently lead to reduced LUTS.

### **Short-term effects (chapter 3)**

As a first step in the evaluation of this hypothesis we carried an uncontrolled follow-up study among 55-75 year old men in which we investigated the effects of a two months daily increase of two litres of water. During these two months we measured maximum urinary flow rate, maximum and average voided volumes (voiding diary) and symptoms regularly. After two months, maximum flow rate had increased by 13% (2.3 ml/s), maximum voided volume by 23% (93.8 ml/s), and average voided by 25% (60.1 ml), suggesting an increased contractility and functional capacity of the bladder. Moreover, 56% of the participants reported an improvement of their lower urinary tract function. The International Prostate Symptom Score (IPSS), on the other hand, increased statistically significant with 1.2 points, indicating increased bother.

These results suggest that, just as the animal bladder, the human bladder seems able to adapt to an increased physiological load. In addition, the gradual improvement of the bladder function over the intervention period suggest that the effect was not maximal at two months. Therefore, we conclude that future randomised studies with a longer follow-up period should be performed to study the effectiveness on LUTS further and to determine the upper limit of objective bladder adaptation.

### **Randomised trial on long term effects (chapter 4)**

We continued our investigations with a randomised controlled trial. We invited 5923 men between 55-75 years of age to participate in the study. 1911 men, who wanted to participate and returned the screening questionnaire, were subsequently screened for moderate symptoms

severity (IPSS: 8-19) and low fluid intake (self reported intake below two litres per day), resulting in a study population of 141 men. These men were assigned to either the advice to increased their daily water intake by 1.5 litres, or to placebo (8 ml inactive syrup).

At six months, the effects on isovolumetric bladder pressure, bladder wall tension and average voided volume were small but statistically significant (respectively: 20 cmH<sub>2</sub>O;  $p=0.007$ , 1.9 N/cm<sup>2</sup>;  $p=0.02$ , 26 ml;  $p=0.04$ ). There were no effects on maximum flow rate, bladder wall thickness, residual volume and maximum voided volume (respectively: 0.9 ml/s;  $p=0.2$ , 0.03 mm;  $p=0.6$ , -5 ml;  $p=0.8$ , 44 ml;  $p=0.05$ ). Subjective effect parameters improved in both groups, but there were no statistically significant differences between the two groups.

From this trial, also taking into consideration the effects that we observed in the pilot study, we conclude that the bladder seems able to improve its functioning in response to increased urine output. However, the amount of extra fluid intake/urine output must probably be very large, beyond what is feasible, to achieve animal-like and/or clinically relevant effects.

### **Validity and ethics of our randomised placebo design (chapter 5)**

A placebo control group is often the best option and is still the standard in effectiveness research, but finding a proper control group is difficult when one wants to study the effects of a lifestyle advice such as "drink more water". A potential control group, hearing of a promising new advice, could easily implement the experimental advice into daily life, resulting in contamination bias. In our study on the effects of drinking more water on bladder function, we used an unusual design to overcome this potential problem; the experimental group was given the instruction to drink more water, the control group received placebo medication. The participants were not informed that there was a 50% change of receiving placebo. However, differences in prior expectations of treatment efficacy, unmasking of the placebo during the study period and ethical aspects could hinder the applicability of this design. Hence, we carefully evaluated this design with regards to its validity and ethicality.

It turned out that, prior to randomisation, patients had higher

expectations of the efficacy of the experimental intervention. However, the participants did not seem to have a preference for the experimental intervention. During the study period only two out of 71 patients in the control group unmasked the placebo. In general, both groups fully agreed with the informed consent procedure. Therefore, we concluded that this design can be considered when the effects of a non-pharmacological intervention are studied.

### **Risks and benefits of increased water intake on general (elderly) health (chapter 6)**

A second aspect that we evaluated more thoroughly in the trial was the effect of drinking more water on general health. This was done because much is claimed, but little is known on the benefits and risks of hydration in an elderly population.

It showed that blood pressure, sodium level, renal glomerular filtration rate (GFR) and general quality of life remained constant during the intervention period. In addition, the cases reporting a worsening on the effect measures were equally distributed over the two study groups. In men with a GFR lower than 80 ml/min there was a statistically significant longitudinal effect of drinking water on diastolic (-5.6 mm Hg; 95%CI: -9.1 to -2.1) and systolic (-8.6 mm Hg; 95%CI: -16.3 to -0.9) blood pressure.

This evaluation showed that the advice to increase the daily fluid intake by 1.5 litres had no negative long term effects in reasonably healthy, 55-75 year old men. The observed effects on blood pressure in patients with decreased GFR should be studied more carefully in future research.

### **Water and headache (chapter 7)**

One participant in the study on the short term effects of water on bladder function (chapter 3) reported that his migraine complaints had improved after he had increased his water intake. This observation was the basis of another pilot study which we carried out among 18 migraine patients. In this study we also used the placebo randomised design.

It turned out that the group that had increased their daily fluid intake during three months, reported a reduction in total hours of

headache in two weeks by 21 hours (95%CI: -48 to 5). Mean headache intensity decreased by 13 mm (95%CI: -32 to 5) on a visual analogue scale (VAS) with a range of 100 mm. The effects on quality of life, number of headache episodes, and medication seemed to be small.

Although not statistically significant, these data seem to justify larger scaled research on the effectiveness of increased water intake in headache patients.

## **General discussion (chapter 8)**

The general discussion focuses on three aspects: the effects in relation to the feasibility of drinking extra water as a preventive intervention for LUTS; future research on improving the bladder function; and future research in hydration research.

As regards the trainability of the human elderly bladder, the most important issue is that we have probably failed to achieve a sufficiently large increase in urine output to achieve animal-like effects. This may also explain the differences between the large effects in the pilot study, and the much smaller effects that were observed in the trial. We put very much effort into achieving a maximum increase in urine output in the trial. Still, it was very difficult to achieve the required impact of the intervention. Therefore, we conclude that the effects are too small to justify implementation. Future research on the bladder training hypothesis should - in our opinion - focus on achieving sufficient power. This may be achieved by increasing the impact of the intervention or by increasing the size of the study population. We also do not exclude the possibility to use diuretics for a short period in order to increase the impact of the intervention.

Two other potentially effective approaches to improve bladder function are: to improve the blood flow through the bladder with for example  $\alpha$ -adrenergic antagonists, or low-dose aspirin; and to reduce the overactivity of the bladder with for example prostaglandin synthetase inhibitors. These approaches might be considered in combination with increased urine output, because the improved blood flow might increase the trainability of the bladder and the positive effect of prostaglandin synthetase inhibitors on the functional capacity of the bladder might reduce the inconvenience of drinking more water.

Our research on the general health effects of increased fluid intake is preliminary and far from conclusive. Very few researchers are involved in hydration research, and as a consequence, surprisingly little is known about the effects of fluid intake on health; fluid intake and fluid homeostasis seem forgotten aspects in medical science. Our preliminary data on the effects of water on headache and blood pressure warrant future research.





# Samenvatting

# Samenvatting

## Inleiding (Hoofdstuk 1)

In dit proefschrift wordt het onderzoek beschreven naar een preventieve interventie - te weten het drinken van extra water - voor lower urinary tract symptoms (LUTS) bij oudere mannen. Een verminderd functioneren van de lagere urinewegen manifesteert zich in symptomen zoals: zwakke straal, niet volledig uitplassen, (urge) incontinentie en vaak moeten plassen overdag en 's nachts. LUTS zijn zelden levensbedreigend, maar kunnen zeer hinderlijk zijn en een aanzienlijk negatieve impact hebben op het dagelijks leven. Daarbij kan een vergevorderde mate van dysfunctie leiden tot achterblijven van urine in de blaas, wat op zijn beurt kan leiden tot nierproblematiek.

## Hypothese (hoofdstuk 2)

LUTS worden vaak toegeschreven aan een vergroting van de prostaat. In de afgelopen decennia zijn daarom talloze studies uitgevoerd waarin de relatie tussen symptomen, prostaatgrootte en plaskracht is onderzocht. Deze studies hebben de prostaathypothese echter onvoldoende kunnen bevestigen.

Een andere pathofysiologische factor, die in toenemende mate aandacht krijgt, is het functioneren van de blaas. De lagere urinewegfunctie bestaande uit het opslaan en uitplassen van urine, is een systeem dat grotendeels afhankelijk is van de blaasfunctie. Het is daarom logisch te veronderstellen dat de blaasfunctie een cruciale rol speelt bij het ontstaan van LUTS. Het feit dat veel mannen met een evidente urethrale obstructie niet klagen over LUTS, en het feit dat veel vrouwen vaak dezelfde symptomen hebben als mannen, pleit verder voor deze hypothese.

Verschillende factoren, waaronder urethrale obstructie, ouderdom en inactiviteit van de blaas kunnen de contractiliteit en de compliantie van de blaas - en zodoende de functionaliteit van de blaas - negatief beïnvloeden.

Het lijkt mogelijk om de blaasfunctie te verbeteren. Dierstudies hebben aangetoond dat de blaas in staat is zich aan te passen aan een

grotere belasting. In dit opzicht lijkt de blaas veel op skeletspierweefsel. Deze overeenkomst impliceert dat training van de blaas door een grotere belasting de functionaliteit zou moeten verbeteren. Mensen kunnen de belasting van de blaas vergroten door meer water te drinken, waardoor de urine output toeneemt. Daarom veronderstellen wij dat meer water drinken op termijn zou moeten leiden tot een beter blaasfunctie. Dit zou op haar beurt moeten leiden tot een vermindering van de LUTS.

### **Korte termijn effecten (hoofdstuk 3)**

Als eerste stap in de evaluatie van deze hypothese deden wij een ongecontroleerde follow-up studie bij mannen tussen de 55 en 75 jaar waarin we de effecten onderzochten van twee maanden lang twee liter extra water drinken. Gedurende deze twee maanden beoordeelden we regelmatig de maximale plaskracht, het maximum en gemiddeld geplast volume per plas en de symptomen. Na twee maanden was de maximale plaskracht met 13% (2,3 ml/s), het maximaal geplaste volume per plas met 23% (94 ml) en het gemiddeld geplast volume per plas met 25% (60 ml) toegenomen, wat suggereert dat de contractiliteit en de capaciteit van de blaas waren toegenomen. Daarbij rapporteerde 56% van de deelnemers een verbetering van 'het plassen'. De International Prostate Symptom Score (IPSS) nam toe met 1.2 punten, wat eerder wijst op een toename van de symptomen.

Deze resultaten doen vermoeden dat, net als de dierenblaas, de menselijke blaas in staat is zich aan te passen aan een toegenomen belasting. Daarbij doet de geleidelijke verbetering van de blaasfunctie vermoeden dat het effect nog niet maximaal was na twee maanden. Daarom concluderen wij dat toekomstig gerandomiseerd effectiviteitonderzoek met een langere follow-up periode nodig is om de effecten op symptomen verder te onderzoeken. Daarbij zal tevens beoordeeld moeten worden tot welke mate de blaasfunctie zich kan aanpassen.

### **Gerandomiseerde trial naar de langtermijn effecten (hoofdstuk 4)**

De volgende stap was dat we onze hypothese toetsten in een gerandomiseerde trial. In totaal werden voor deze trial 5923 mannen tussen de 55-75 jaar uitgenodigd om deel te nemen. De 1911 mannen die

wilden deelnemen en die de screeningsvragenlijst hadden teruggestuurd, werden gescreend op het hebben van matige LUTS (IPSS-8-19) en lage vochtinname (zelf gerapporteerde vochtinname van minder dan twee liter per dag). Dit resulteerde in een uiteindelijke studiepopulatie van 141 mannen. Deze mannen werden verdeeld over twee groepen; één groep kreeg het advies om per dag 1.5 liter extra water te drinken, de andere groep kreeg een placebo (8 ml inactieve siroop per dag).

Na zes maanden waren er kleine, maar statistisch significante positieve effecten op blaasdruk, blaaswandspanning en gemiddeld geplast volume (respectievelijk: 20 cmH<sub>2</sub>O;  $p=0.007$ , 1.9 N/cm<sup>2</sup>;  $p=0.02$ , 26 ml;  $p=0.04$ ). Er waren geen verschillen tussen de groepen wat betreft de maximale plaskracht, blaaswanddikte, residueel volume en maximaal geplast volume (respectievelijk: 0.9 ml/s;  $p=0.2$ , 0.03 mm;  $p=0.6$ , -5 ml;  $p=0.8$ , 44 ml;  $p=0.05$ ). Beide groepen rapporteerden na zes maanden een vooruitgang op de subjectieve maten, maar er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen onderling.

Uit de resultaten van de trial en pilot studie concluderen wij dat het er op lijkt dat de menselijke blaas in staat is zich aan te passen aan een toegenomen urine output. Echter, om klinisch relevante effecten te bewerkstelligen moet zoveel water worden gedronken dat het niet haalbaar lijkt deze interventie op grote schaal toe te passen.

## **Validiteit en ethiek van het placebo design bij een leefstijladvies (hoofdstuk 5)**

Een placebo controlegroep is vaak de beste optie, en is nog altijd de standaard, bij effectiviteitsonderzoek. Het vinden van een geschikte controlegroep is echter moeilijk als men het effect van een leefstijl advies - zoals "drink meer water" - wil onderzoeken. De controlegroep kan namelijk, als men op de hoogte is van de interventie in de experimentele groep, eenvoudig het leefstijladvies overnemen en gaan toepassen in het dagelijks leven, resulterend in contaminatie bias. In onze studie naar de effecten van het drinken van extra water op de blaasfunctie gebruikten we een onconventioneel design om dit probleem op te lossen: de experimentele groep kreeg het advies om extra water te drinken, de controlegroep kreeg placebo medicatie. De deelnemers werden niet op de hoogte gesteld dat er een 50% kans was op het krijgen van een placebo.

Het gevaar bestond dat er verschillen zouden ontstaan in de verwachtingen van de deelnemers met betrekking tot de effectiviteit van de interventies. Daarbij was het mogelijk dat de placebo gedurende de onderzoeksperiode ontmaskerd zou worden en dat het onderzoek ethisch onaanvaardbaar zou worden geacht. Daarom hebben we de validiteit en de ethiek van dit design gedurende het onderzoek geëvalueerd.

Het bleek dat de deelnemers, voordat zij gerandomiseerd waren, hogere verwachtingen hadden ten aanzien van de effectiviteit van het drinken van extra water. Echter, de deelnemers hadden geen voorkeur voor het krijgen van deze behandeling. Gedurende het onderzoek hadden slechts twee van de 71 deelnemers in de placebogroep het idee dat het siroop een placebo was. Over het algemeen ondersteunden de deelnemers de informed consent procedure volledig.

We concluderen dat dit design overwogen kan worden, als men de effecten van een niet-medicamenteuze interventie wil onderzoeken.

## **Risico's en voordelen van extra water drinken op de algemene (oudere) gezondheid (hoofdstuk 6)**

Een tweede aspect waar we extra aandacht aan hebben besteed in de trial was het effect van het drinken van extra water op de algemene gezondheid. Dit werd gedaan omdat er veel gesuggereerd wordt, maar weinig bekend is over de risico's en voordelen van extra water drinken op de algemene gezondheid.

Het bleek dat bloeddruk, natrium gehalte, renale glomerulaire filtratie snelheid (GFR) en algemene kwaliteit van leven constant bleven gedurende de interventie periode. Tevens bleek dat de mensen die het meest achteruit gingen op deze effectmaten, gelijk verdeeld waren over de beide groepen. Bij mannen met een GFR lager dan 80 ml/min was er een statistisch significante daling van de diastolische (-5.6 mm Hg; 95%CI: -9.1 to -2.1) en systolische (-8.6 mm Hg; 95%CI: -16.3 to -0.9) bloeddruk te zien.

Deze evaluatie laat zien dat het advies om meer water te drinken op de lange termijn geen nadelige gevolgen heeft in een populatie van redelijk gezonde 55-75 jarige mannen. Verder onderzoek naar de effecten van extra water drinken op de bloeddruk bij mensen met een lage GFR lijkt gerechtvaardigd.

## Water en hoofdpijn

Een deelnemer aan de follow-up studie naar de korte termijn effecten van water op de blaasfunctie (hoofdstuk 3) meldde ons dat zijn migraine minder was geworden sinds hij meer water was gaan drinken. Deze observatie was voor ons aanleiding tot het doen van een pilot studie naar water drinken bij 18 migraine patiënten. Voor deze studie gebruikten we eveneens het placebogecontroleerde design.

Het bleek dat de patiënten een afname van 21 uur hoofdpijn per twee weken rapporteerden (95%CI: -48 tot 5) nadat zij gedurende drie maanden hun waterinname hadden vergroot. De gemiddelde hoofdpijn intensiteit nam af met 13 mm (95%CI: -32 tot 5) op een visual analogue scale (VAS) van totaal 100 mm. Er was slechts een klein effect op kwaliteit van leven, aantal hoofdpijn episodes en medicatiegebruik.

Hoewel niet statistisch significant, lijken deze data toekomstig onderzoek naar het effect van water op hoofdpijn te rechtvaardigen.

## Algemene discussie

In de algemene discussie worden drie hoofdthema's behandeld: de effecten ten opzichte van de haalbaarheid van het drinken van extra water in de preventie van LUTS; toekomstig onderzoek naar verbetering van de blaasfunctie; en toekomstig onderzoek naar de effecten van water op de gezondheid.

Het belangrijkste discussiepunt bij de bespreking van de resultaten van water drinken op de blaas is dat het ons in de trial niet is gelukt om een aanzienlijke toename in de urine output te bewerkstelligen. Dit kan tevens de verschillen verklaren tussen de grote effecten in de pilot studie en de veel kleinere effecten in de trial. We hebben veel moeite moeten doen om een maximaal contrast te krijgen en gebleken is dat het zeer moeilijk is om de gewenste impact van de interventie te bewerkstelligen. Daarom hebben wij moeten concluderen dat de effecten te klein zijn om implementatie van deze interventie te overwegen. Toekomstig onderzoek naar de blaastraining hypothese zou zich naar onze mening moeten richten op het bereiken van voldoende power, hetzij door de impact van de interventie, dan wel de grootte van de onderzoekspopulatie, te vergroten. Ook overwegen wij de mogelijkheid om in toekomstig onderzoek diuretica gedurende een korte periode te gebruiken om de

impact van de interventie te vergroten.

Twee andere mogelijk effectieve methodes om de blaasfunctie te verbeteren zijn: het verbeteren van de doorbloeding van de blaas door middel van bijvoorbeeld  $\alpha$ -adrenerge antagonisten, of lage-dosis aspirine; en het verminderen van blaasoveractiviteit bijvoorbeeld met behulp van prostaglandine synthetase remmers. Deze methoden zouden tevens in combinatie met extra water drinken overwogen kunnen worden. De verbeterde doorbloeding van de blaas zou de trainbaarheid van de blaas kunnen verbeteren en de prostaglandine synthetase remmers zouden de functionele blaascapaciteit kunnen verhogen, wat de ongemakken van het drinken van veel water kan verminderen.

Zeer weinig medisch-wetenschappelijke onderzoekers houden zich bezig met hydratatieonderzoek en zodoende zijn zelfs de meest elementaire vragen nog niet beantwoord; vocht inname en vocht balans lijken vergeten items binnen het medisch-wetenschappelijke onderzoek. Ook wij kunnen na ons onderzoek naar de effecten van extra water drinken op de algemene gezondheid slechts enkele voorzichtige conclusies trekken. Onze voorlopige resultaten op hoofdpijn en bloeddruk lijken toekomstig onderzoek te rechtvaardigen.



